



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

# Atteintes neurologiques dans l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19)



*Neurological complications of COVID-19*

Hugo Flis-Richard, Franck Verdonk\*

Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Antoine, Sorbonne université, AP-HP, Paris, France

Disponible sur Internet le 10 juillet 2020

## MOTS CLÉS

SARS-CoV-2 ;  
COVID-19

**Résumé** Les manifestations neurologiques sont probablement plus fréquentes et plus complexes au cours de la COVID-19 que ce qui était initialement envisagé.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

SARS-CoV-2 ;  
COVID-19

**Summary** Neurological manifestations are likely to be more frequent and complex during COVID-19 than originally anticipated.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Depuis décembre 2019, une épidémie imputée à un nouveau coronavirus est apparue en Chine. Ce nouveau virus provoque une symptomatologie respiratoire similaire au coronavirus identifié en 2003, intitulé SARS-CoV. Les deux virus présentent également une similitude de séquences

et également la même cible, le récepteur *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). De ce fait, le virus fut nommé SARS-CoV-2 et, en février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) intitula cette maladie *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Jusqu'à maintenant, la COVID-19 se caractérisait principalement par une atteinte respiratoire s'incluant dans un syndrome infectieux (asthénie, fièvre, toux, dyspnée pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigu – SDRA) avec des anomalies

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [franck.verdonk@aphp.fr](mailto:franck.verdonk@aphp.fr) (F. Verdonk).

pulmonaires tomodensitométriques caractéristiques [1]. Il a été, toutefois, rapidement signalé que les patients, atteints de la COVID-19, pouvaient également présenter une symptomatologie neurologique, indépendamment de l'atteinte respiratoire. Cette atteinte neurologique n'a été que peu étudiée ou sur de faibles cohortes de patients.

Ces atteintes se regroupent en deux catégories selon qu'elles touchent le système nerveux périphérique (SNP) ou le système nerveux central (SNC).

## Lésions du système nerveux central dans le cadre de la COVID-19

Dans une étude anglaise portant sur 153 patients, 77 (62 %) des 125 patients, dont les données cliniques étaient complètes, ont présenté un événement vasculaire cérébral, dont 57 (74 %) un accident vasculaire cérébral ischémique, neuf (12 %) une hémorragie intracérébrale et un (1 %) une vascularite. Trente-neuf (31 %) des 125 patients se sont présentés avec une altération de la vigilance, dont neuf (23 %) avec une encéphalopathie non spécifique et sept (18 %) avec une encéphalite. Les 23 autres patients (59 %) répondaient aux définitions de cas psychiatriques dont 21 (92 %) d'entre eux s'étaient développés de *novo* [2]. Il est à noter que cette symptomatologie neurologique touche principalement les patients âgés de plus de 60 ans. Hormis les AVC, la plupart des manifestations neurologiques apparaissent précocement (deux à quatre jours après l'apparition de la symptomatologie infectieuse). Il est possible que les états d'hypercoagulabilité, observés au cours des formes sévères de la COVID-19, soient à l'origine de certaines complications neurologiques, notamment emboliques (embolie paradoxale sur phlébothrombose, troubles du rythme transitoires ou permanents en rapport avec une atteinte myocardique). Il est également possible d'observer une thrombopénie qui peut expliquer la survenue de syndrome hémorragique.

Les atteintes du SNC se manifestent également par des céphalées, des nausées de la somnolence et de l'encéphalopathie avec agitation ou confusion. Par ailleurs, dans une étude observationnelle française, portant sur 58 patients COVID-19 présentant une atteinte neurologique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) retrouvait, chez une partie d'entre eux, une atteinte méningée (60 % des patients) et des troubles de la perfusion cérébrale (84 % des patients) [3]. L'électroencéphalogramme (EEG) montrait des modifications non spécifiques du tracé. Chez 7 patients, une PCR pour le SARS-CoV-2 a été effectuée à partir d'un prélèvement de liquide céphalorachidien (LCR) ; les résultats étaient négatifs dans tous les cas, éliminant, sur cette cohorte de patients, la potentielle diffusion du SARS-CoV-2 dans le LCR. Les résultats d'autopsies, effectuées sur 18 patients, dont seuls trois avaient des anomalies neurologiques à l'examen clinique, ont objectivés essentiellement des lésions en faveur d'une ischémie diffuse du parenchyme cérébrale et du cervelet sans thrombus ni de vascularite [4]. On comprend que l'hypoxémie réfractaire associée à un bas débit cardiaque et donc cérébral puisse être à l'origine de telles lésions chez les patients ayant des formes sévères. L'atteinte du SNC serait donc plus fréquente dans les formes graves chez des patients ayant plus souvent des anomalies

biologiques : lymphopénie, thrombopénie et élévation de l'urée [5].

Le contexte de survenue d'un AVC dans la COVID-19 prend également en compte des facteurs intrinsèques aux patients. Dans une étude rétrospective chinoise [6], l'incidence de l'AVC était de 5,9 % des cas avec un délai médian de 10 jours après apparition des premiers symptômes. Ces patients étaient plus âgés, présentaient davantage de comorbidités cardiovasculaires (hypertension artérielle et diabète) et souffraient d'une atteinte respiratoire plus sévère. Ils présentaient également un syndrome inflammatoire et pro-thrombotique plus importants avec une élévation des polynucléaires neutrophiles, de la CRP et des D-Dimères significativement plus importante. Hypertension et diabète peuvent induire des lésions intracrâniennes spécifiques liées, notamment, à une augmentation des résistances vasculaires intracrâniennes et à une perte de l'autorégulation cérébrale qui rendent les patients plus vulnérables à l'ischémie en situation critique.

## Lésions neurologiques périphériques dans le cadre de la COVID-19

Une équipe italienne a rapporté l'apparition d'un syndrome de Guillain-Barré chez 5 patients atteints de COVID-19 [7]. Le délai d'apparition entre les premiers symptômes de l'infection virale et ceux du Guillain-Barré était de 5 à 10 jours, ce qui est généralement observé pour les autres infections en relation avec ce syndrome. On sait, en effet, qu'il peut exister une association entre une infection bactérienne (*Campylobacter jejuni*) ou virale (*Epstein-Barr*, *cytomegalovirus*...) et l'apparition syndrome de Guillain-Barré. Il est noté que la PCR dans le LCR pour le SARS-CoV-2 était négative chez les cinq patients concernés. Cette association devra être confirmée par d'autres études.

Les symptômes les plus courants d'une atteinte neurologique périphériques sont l'anosmie et l'agueusie qui dans le cadre de la pandémie ont pu être considérés comme des signes pathognomoniques de l'infection virale à SARS-CoV-2. Ces symptômes, qui peuvent être observés au cours d'autres infections virales, sont particulièrement fréquents dans le cadre de la COVID-19 mais ne préjugent pas de la gravité de la maladie. La plupart des patients anosmiques ne présentent pas de rhinorrhée ou d'obstruction nasale associée. L'incidence de ces symptômes se situe entre 34 % et 74 % des patients selon des études italiennes, sans qu'un délai d'apparition des symptômes n'ait été décrit [8,9]. La durée moyenne de l'anosmie dans la COVID-19 est très variable mais serait en moyenne de 9 jours (versus 3 jours pour une rhinite virale avec obstruction nasale). Une atteinte du SNP ne serait pas un marqueur de sévérité de la COVID-19. D'après une étude rétrospective française, les patients anosmiques sembleraient plus jeunes, avec une prédominance de femmes et moins de comorbidités que la population habituellement décrite avec COVID-19 [10]. Cette atteinte périphérique était de bon pronostic et spontanément résolutive en un mois.

## Mécanisme physiopathologique

Deux phénomènes pourraient être à l'origine des lésions neurologiques observées dans la COVID-19 : un neurotropisme direct du SARS-CoV-2 et un état hyper inflammatoire. Comme l'épithélium des voies aériennes et le parenchyme pulmonaire, le cerveau exprime le récepteur ACE2 qui a été retrouvé sur des cellules gliales et des neurones [11] en faisant une cible potentielle du SARS-CoV-2. De plus, la propension neuro-invasive a déjà été démontrée pour d'autres coronavirus. Par exemple, le SARS-CoV-1, très similaire et se liant aussi au récepteur ACE2, a été retrouvé à l'autopsie dans les tissus cérébraux au microscope électronique et par la technique de PCR. Deux hypothèses physiopathologiques sont proposées pour expliquer le cheminement du virus et l'atteinte neuronale [12,13]. La première serait une dissémination hémotogène du virus. En effet, une fois dans la circulation systémique, le virus pourrait léser la barrière hématoencéphalique, phénomène favorisé par la présence de récepteurs ACE2 au niveau de l'endothélium vasculaire. La seconde hypothèse proposée serait un cheminement du virus jusqu'au cerveau via la lame criblée de l'ethmoïde proche du bulbe olfactif tel que cela a déjà été démontré à travers l'utilisation de souris transgéniques montrant la propagation de virus similaires [14]. L'absence de PCR sanguine positive au stade précoce de la maladie et la présence initiale d'une anosmie sont deux arguments en faveur de cette seconde hypothèse. D'autres études sont nécessaires pour étayer ces hypothèses. L'isolation du SARS-CoV-2 dans des prélèvements à partir de l'endothélium vasculaire cérébral, du LCR, des cellules gliales et du tissu neuronal permettrait de clarifier le neurotropisme du SARS-CoV-2.

Le second phénomène expliquant l'atteinte neurologique dans la COVID-19 serait la neuro-inflammation. Des états hyper-inflammatoires secondaires à un orage cytokinique peuvent être déclenchés par des infections virales ou bactériennes et être responsables d'encéphalopathie [15]. Dans le cadre de la COVID-19, certains auteurs rapportent un profil hyper inflammatoire et hypercytokinique avec certains éléments caractéristiques tels que l'hyperferritinémie et l'élévation de l'interleukine-6 (IL-6) [16]. Le cas d'un patient chinois atteint de la COVID-19 compliquée d'une encéphalopathie nécrosante aiguë, affection rare diagnostiquée à l'IRM, a été rapporté et considéré comme secondaire à l'orage cytokinique induit par l'infection [17]. Des stratégies thérapeutiques, visant à bloquer la libération ou l'effet des cytokines, sont encore à l'étude telles que le tocilizumab, une molécule bloquant l'interleukine-6 qui pourrait être bénéfique sur le plan neurologique. Un autre élément serait la modulation des récepteurs neuronaux inhibiteurs (GABAAR ou récepteurs de la glycine) ou excitateurs (récepteurs nicotiques, 5HT3 et glutamate ionotropiques) par la neuro-inflammation qui sont les éléments essentiels d'action des anesthésiques généraux. De plus amples études seraient à prévoir.

## Situations cliniques

Les patients, atteints de forme sévère de la maladie et difficiles à ventiler, ont été sédatisés parfois plusieurs semaines durant. Les besoins en agents sédatifs ont souvent été notés

comme inhabituellement élevés chez les patients atteints de COVID-19 [18,19]. Ces besoins pourraient être liés à la réponse inflammatoire systémique, tous ces éléments ayant été associés avec une augmentation de la tolérance aux opioïdes, nécessitant de multiplier les agents sédatifs utilisés [20]. De plus, il est fréquent d'observer à l'arrêt de la sédation une désorientation et une agitation entrant dans le cadre d'un syndrome confusionnel. On sait que les patients de réanimation, qui ont fait l'objet d'une sédation prolongée, sont susceptibles de développer de tels symptômes et c'est probablement le cas des patients souffrant de COVID-19 ventilés pendant plusieurs semaines pour certains d'entre eux et qui plus est souvent curarisés ou ayant souffert d'une hypoxémie prolongée susceptible de provoquer une encéphalopathie anoxique. Par ailleurs, les mêmes patients peuvent développer des neuropathies périphériques non spécifiques d'autant qu'ils ont éventuellement reçu également des corticoïdes à un moment ou à un autre de leur séjour de réanimation. Spécifiques ou non, ces symptômes viennent compliquer une évolution déjà grevée d'autres complications et retentissent sur le sevrage de la ventilation et sur le retour dans un environnement habituel.

Enfin, les conséquences neurologiques à moyen et long terme de la maladie ne sont pas encore décrites. Il est notable que certains patients se plaignent plusieurs semaines ou mois après le début de l'infection, d'une fatigue extrême et de douleurs chroniques dont il est difficile de dire si elles sont la conséquence d'une fonte musculaire et de complications non spécifiques de la réanimation (neuropathie périphérique) où si elles relèvent de mécanisme plus spécifiques.

En conclusion, l'infection au SARS-CoV-2 semble avoir un tropisme cérébral impliquant plusieurs mécanismes physiopathologiques, incluant une toxicité cellulaire directe et la neuro-inflammation induite par la réponse systémique à l'infection. L'expression clinique va de l'atteinte sensitive (dysgueusie, anosmie) à l'encéphalopathie en passant par une consommation importante de sédatifs pour obtenir un niveau de sédation satisfaisant. La recherche de ces symptômes à l'anamnèse doit faire partie des moyens de dépistage de la COVID-19. D'autres études sont nécessaires afin que des mesures thérapeutiques plus appropriées soient entreprises.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;0 [null].
- [2] Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;0, [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X).
- [3] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020;382:2268–70.

- [4] Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;0 [null].
- [5] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683–90, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- [6] Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electron J* 2020, <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>.
- [7] Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;0 [null].
- [8] Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Orni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.
- [9] Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, Vito AD, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases. *Head Neck* 2020;42:1252–8.
- [10] Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer P-Y, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>.
- [11] Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, Goor van H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–7.
- [12] Rao HCY, Jayabaskaran C. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:786–90, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25918>.
- [13] Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host – virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995–8.
- [14] Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis* 2016;213:712–22.
- [15] Sonneville R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care* 2013;3:15.
- [16] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1033–4.
- [17] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19 – associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020:201187, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
- [18] Hanidziar D, Bittner EA. Sedation of mechanically ventilated COVID-19 patients: challenges and special considerations. *Anesth Analg* 2020, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004887>.
- [19] Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020;8:506–17.
- [20] Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid tolerance in critical illness. *N Engl J Med* 2019;380:365–78.